

La terapia antiaggregante dopo stent medicati può diventare un problema?

Michele Romano ¹

Abstract

Many clinical trials demonstrate that demonstrate drug-eluting stents (DES) can improve procedural success in patients with acute coronary syndromes, with a remarkable reduction in the rate of restenosis. On the other hand, it has been shown that stenting can also increase the rate of thrombotic complications including stent thrombosis.

We describe a case of a 62-years-old male with angina. Four weeks after the insertion of a drug-eluting stent, the patients was admitted to our Emergency Department with asthenia.

Keywords: drug-eluting stent, coronary syndromes, antiplatelet therapy

Can antiplatelet therapy after drug eluting stent become a problem?

CMI 2009; 3(1): 27-32

¹ Divisone di Cardiologia.
Ospedale Carlo Poma,
Mantova

INTRODUZIONE

L'avvento degli stent medicati (*drug-eluting stent*, DES) ha indubbiamente rappresentato un evento miliare nella storia della cardiologia interventistica.

Numerosi studi randomizzati e registri hanno dimostrato che i DES sono efficaci nel ridurre la restenosi e la necessità di rivascularizzazione dopo angioplastica coronarica percutanea rispetto agli stent non medicati in vari sottogruppi di pazienti, sia a breve che a lungo termine. Tuttavia, alcuni studi hanno sollevato l'ipotesi di un possibile incremento del rischio di trombosi intrastent, evento associato a una elevata mortalità e morbidità soprattutto dopo l'interruzione della doppia antiaggregazione (trombosi tardiva).

CASO CLINICO

Il paziente, di sesso maschile e di 62 anni, è fumatore e non ha nessun precedente cardiologico. All'analisi anamnestica emerge

la presenza di dislipidemia in trattamento con dieta ipocalorica; il paziente risulta inoltre soffrire di diabete non insulino-dipendente.

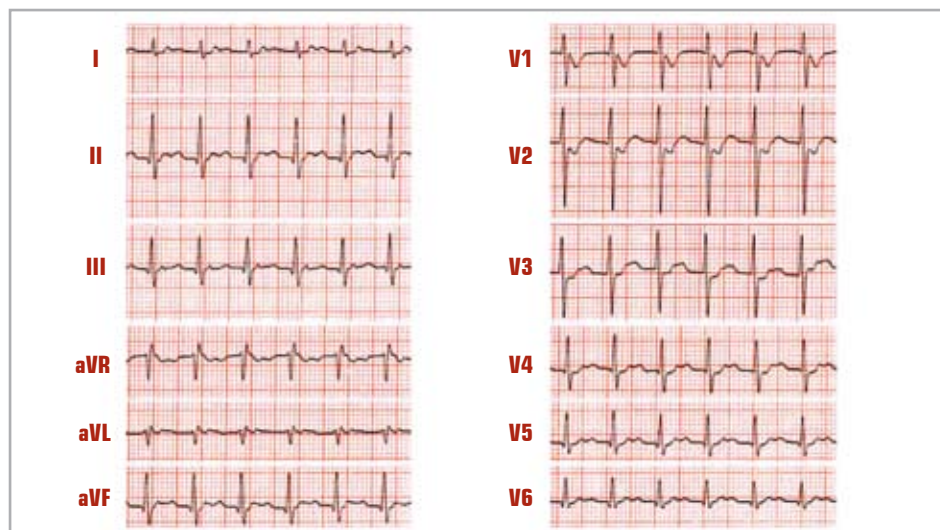
Perché descriviamo questo caso?

Per porre l'attenzione sulle precauzioni che è necessario prendere quando si decide di inserire uno stent medicato in un paziente cardiologico. Nonostante la sua grande efficacia, presenta il rischio dell'insorgenza di trombosi intrastent, ed è importante sapere come agire quando ci si ritrova costretti a sospendere la doppia terapia antiaggregante. Per porre l'attenzione sulle precauzioni che è necessario prendere quando si decide di inserire uno stent medicato in un paziente cardiologico. Nonostante la sua grande efficacia, presenta il rischio dell'insorgenza di trombosi intrastent, ed è importante sapere come agire quando ci si ritrova costretti a sospendere la doppia terapia antiaggregante

Corresponding author
Dott. Michele Romano
m67romano@hotmail.com

Figura 1

Elettrocardiogramma durante angor eseguito nel corso della visita in Pronto Soccorso



Da circa un mese sono presenti sintomi suggestivi per angina da sforzo.

Nella settimana precedente al ricovero si rilevano sintomi a bassa soglia, con un episodio di dolore a riposo della durata di cir-

- 100 mg di acido acetilsalicilico (ASA);
- 75 mg di clopidogrel (dopo carico di 300 mg per os);
- 25 mg di atenololo;
- metformina per os.

Lecocardiogramma risulta nei limiti (Figura 2). Viene posta indicazione a esame coronarografico, che mostra stenosi critica del ramo della discendente anteriore e della coronaria destra (Figura 3 e 4).

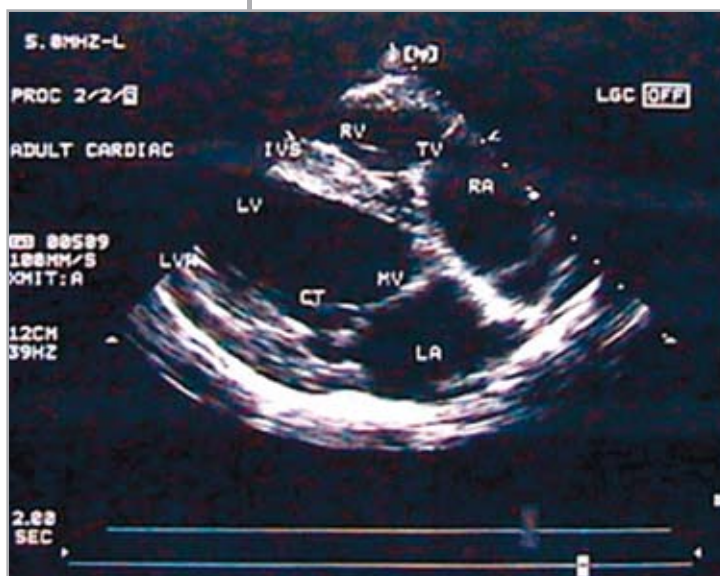
Nella stessa seduta si procede a effettuare un'angioplastica coronarica con impianto di stent DES tipo Xience® (everolimus) 3 x 15 mm su ramo IVA e 2,75 x 12 mm su coronaria destra, ottenendo un buon risultato angiografico (Figura 5).

Il paziente viene quindi dimesso, dopo un totale di quattro giorni di degenza, con la seguente terapia:

- ASA 100 mg/die;
- clopidogrel 75 mg/die;
- atenololo 25 mg/die;
- sinvastatina 20 mg/die;
- terapia antidiabetica per os.

Viene consigliato al paziente di eseguire la doppia terapia antiaggregante per almeno 12 mesi dalla procedura di angioplastica.

Dopo circa 30 giorni il paziente giunge di nuovo in Pronto Soccorso per marcata astenia. In questa occasione riferisce di soffrire di rettorragia da una settimana; risulta asintomatico per angor. Gli esami ematochimici mostrano una marcata anemia con valore di Hb di circa 8 g/dl. Il paziente viene ricoverato nel reparto di Medicina d'Urgenza ove è sottoposto a emotrasfusione e a un esame gastroduodenoscopico che risulta negativo. La colonoscopia, al contrario, mostra la presenza di una massa

**Figura 2**

Ecocardiogramma del paziente

Setto interventricolare = 10 mm;
Parete posteriore = 9 mm;
Frazione di eiezione = 60%;
Non alterazioni della cinetica

ca 20 minuti, in seguito al quale il paziente viene ricoverato in Pronto Soccorso. L'ECG, eseguito in Pronto Soccorso, mostra sottoslivellamento del tratto ST a sede anteriore (Figura 1).

Gli enzimi di citonecrosi cardiaca risultano negativi per danno miocardico.

Il paziente viene quindi trasferito nel reparto di cardiologia con diagnosi di angina mista. L'esame obiettivo, eseguito all'atto del ricovero in reparto, è nella norma. Viene pertanto impostata una terapia con:

nel tratto distale del colon discendente che risulta essere, all'esame biotipico, un adenoma. A causa di questa seconda patologia, è necessario sospendere la doppia terapia antiaggregante. Come procedere per scongiurare il pericolo di trombosi intrastent?

DISCUSSIONE

Come comportarsi con la terapia antiaggregante?

La trombosi intrastent può essere classificata secondo un criterio temporale in **acuta** (entro 24 ore dall'impianto), **subacuta** (da 24 ore a un mese) e **tardiva** (oltre un mese dall'impianto, in corso di doppia terapia antiaggregante o dopo la sua sospensione). Nella pratica clinica si osservano casi non trascurabili di trombosi tardiva dello stent spesso associati alla prematura sospensione della doppia terapia antiaggregante [1-3].

Le cause di trombosi tardiva intrastent non sono chiare. Viene ipotizzato che una delle cause possa risiedere in un effetto negativo della sospensione improvvisa del clopidogrel e della conseguente iperaggregazione piastrinica. Attualmente la terapia antiaggregante piastrinica è indicata per la durata di un mese dopo impianto di stent non medicati, 6-12 mesi per stent medicati [4].

Lo studio CREDO ha dimostrato una significativa riduzione di eventi maggiori nei pazienti trattati con acido acetilsalicilico e clopidogrel per un periodo maggiore di 12 mesi [5]. Sulla base di un crescente numero di evidenze, la comunità scientifica sta tuttora considerando l'evenienza di prolungare la doppia terapia antiaggregante principalmente nei pazienti ad alto rischio di trombosi intrastent. L'aggiornamento delle linee guida ACC/AHA/SCAI 2005 per la PCI (*percutaneous coronary intervention*) [6] e l'ulteriore aggiornamento del 2007 [7] affermano che i pazienti trattati con impianto di DES che non siano ad alto rischio di sanguinamento necessitano di un regime antiaggregante piastrinico doppio (classe I) prolungato (12 mesi). Inoltre, nei pazienti nei quali una trombosi dello stent può avere effetti gravissimi se non addirittura letali (sinistra tronco comune non protetto, ultimo vaso residuo), potranno essere considerati studi sull'aggregazione piastrinica. In tali pazienti, la dose di clopidogrel dovrà essere aumentata anche fino a 150 mg al giorno se viene dimostrata un'inibizione dell'aggregazione piastrinica inferiore al 50% (classe IIb).

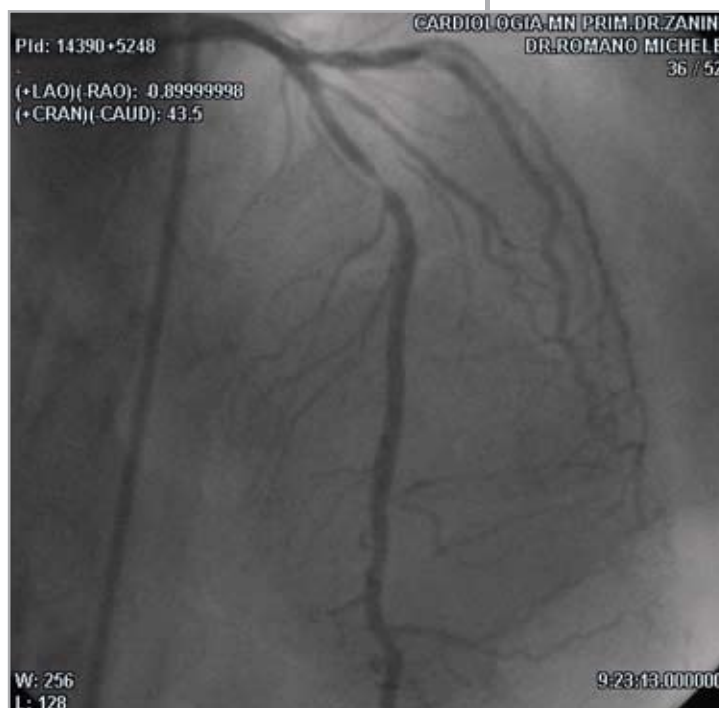


Figura 3
Esame coronarografico

Nel caso clinico qui descritto la sospensione della doppia antiaggregazione si è resa necessaria per una sopravvenuta morbidità. In letteratura ci sono abbondanti dati che

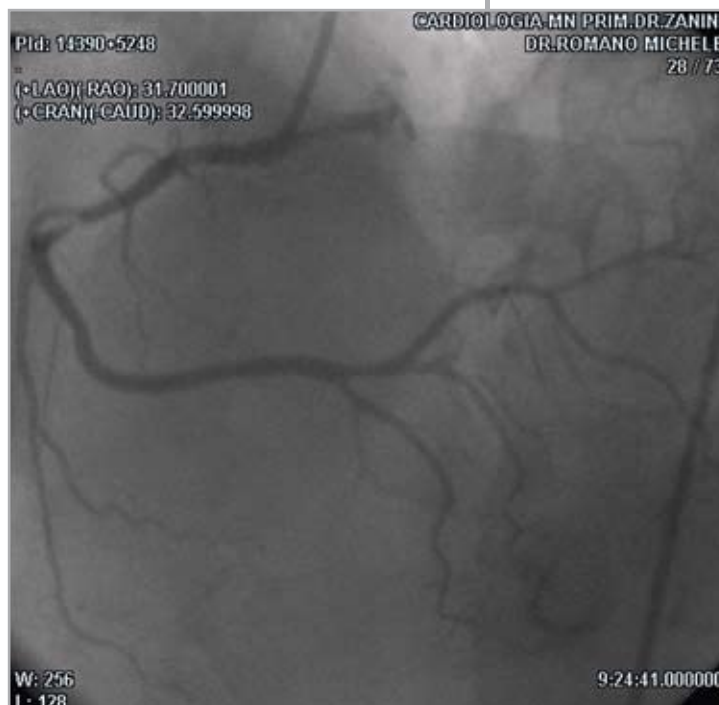
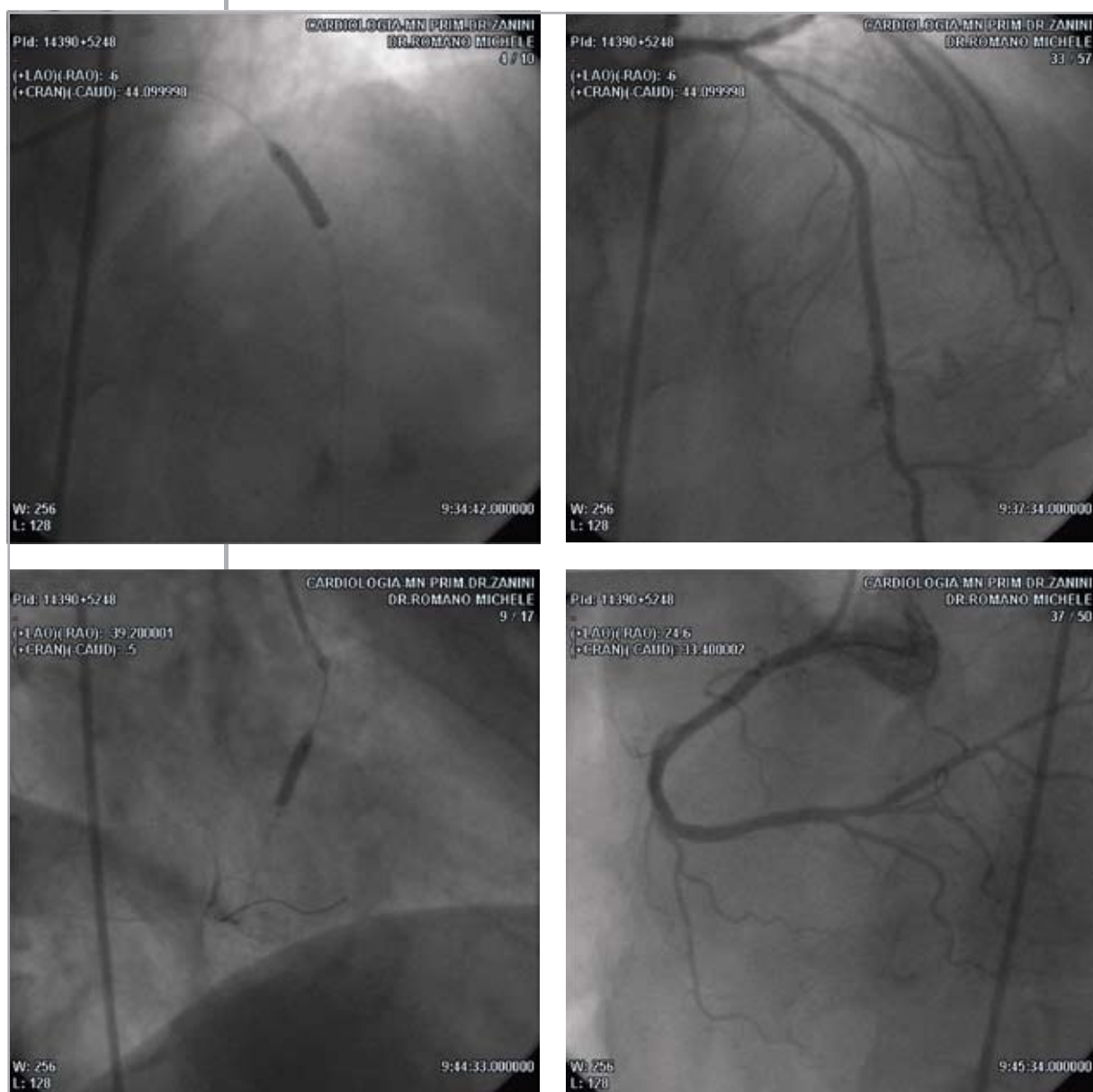


Figura 4
Esame coronarografico

dimostrano come la sospensione del clopidogrel dopo stent DES è associata a un alto rischio di trombosi di stent (Figure 6 e 7) [8,9].

**Figura 5**

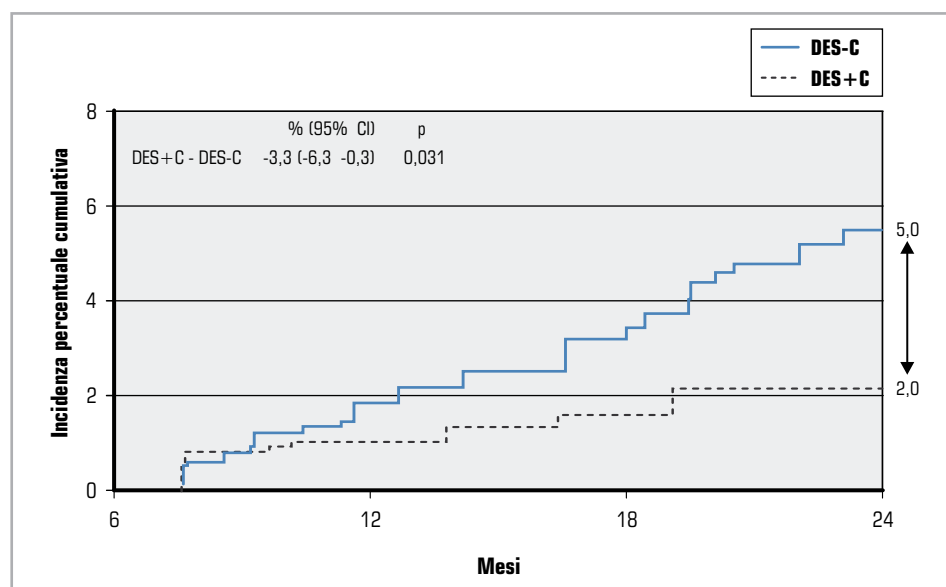
Esiti dell'angiografia del paziente dopo impianto di stent Xience®

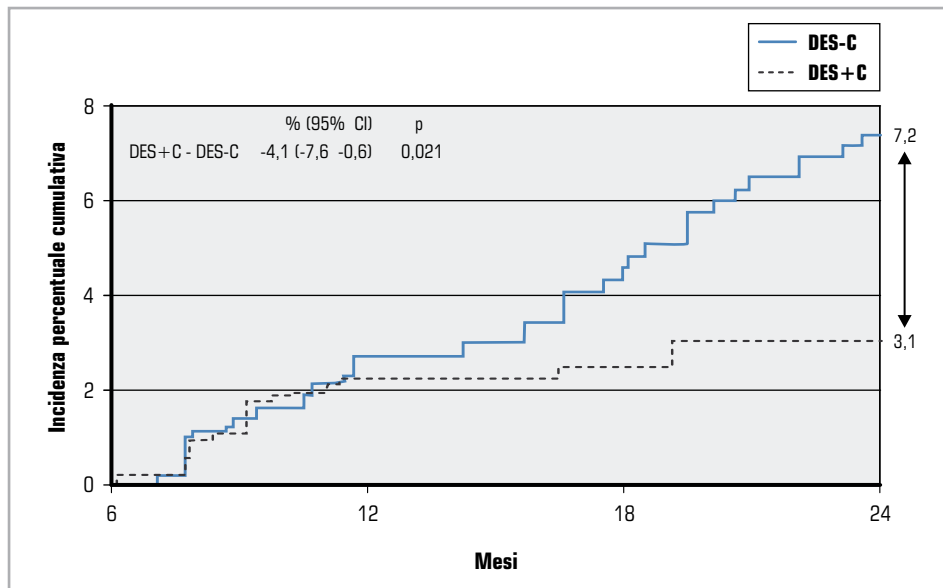
Figura 6

Livelli di mortalità stimati usando l'analisi landmark a 6 mesi. Modificata da [8]

DES+C = drug-eluting stent con clopidogrel;

DES-C = drug-eluting stent senza clopidogrel



**Figura 7**

Livelli di mortalità o di infarto miocardico non fatale stimati usando l'analisi landmark a 6 mesi. Modificata da [8]

DES+C = drug-eluting stent con clopidogrel;

DES-C = drug-eluting stent senza clopidogrel

Come gestire la doppia terapia antiaggregante in questo paziente in modo da evitare che lo stent medicato da amico diventi nemico delle coronarie?

È ormai noto che i risultati migliori si ottengono con un DES e l'uso prolungato di clopidogrel, quelli peggiori con un DES e l'uso breve di clopidogrel [10]. Partendo da questo razionale abbiamo deciso per questo paziente di sospendere la terapia con ASA mantenendo invece la somministrazione di clopidogrel. Il primo beneficio ottenuto con la sospensione di ASA è stata la scomparsa del sanguinamento e quindi la tranquillità di non dover più ricorrere a emotrasfusioni.

In considerazione della natura benigna della neoformazione si è procrastinato l'intervento ad almeno 6 mesi dalla procedura di angioplastica. Tre giorni prima dell'intervento il paziente ha sospeso anche clopidogrel ed è stata introdotta la terapia con eparina a basso peso molecolare a dosaggio coagulante, sospesa poi il giorno prima dell'intervento. Il paziente ha ricominciato la terapia con clopidogrel la terza giornata dopo l'intervento, mentre ASA è stato aggiunto il sesto giorno. Non si sono verificati eventi avversi

durante il periodo di *wash out* con terapia antiaggregante.

Attualmente il paziente rimane asintomatico per angina con prova da sforzo a 12 mesi negativa per ischemia inducibile.

CONCLUSIONI

Gli stent medicati hanno rivoluzionato le strategie terapeutiche nei pazienti coronaropatici. Se da un lato, spinti dall'entusiasmo derivante dai benefici ottenuti in termini di riduzione di restenosi e di ripetuta rivascolarizzazione, siamo tentati di allargare le applicazioni dei DES, dall'altro le segnalazioni sulla possibilità di un maggior rischio di trombosi intra-stent con questi stent potrebbe indurci alla limitazione del loro utilizzo anche laddove effettivamente utili. Tuttavia, mentre il ruolo protettivo della doppia antiaggregazione sembra consolidato per i primi 3-6 mesi, non esiste alcuna certezza circa l'efficacia a più lungo termine.

Alcuni studi hanno chiaramente individuato nell'interruzione della duplice terapia antiaggregante un importante fattore di rischio di trombosi tardiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Waters RE, Kandzari DE, Phillips HR, Crawford LE, Sketch MH Jr. Late Thrombosis following treatment of in-stent restenosis with drug-eluting stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 65: 520-4

2. Ong ATL, McFadden EP, Regar E, de Jaegere PPT, van Domburg RT, Serruys PW. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 2088-92
3. Joner M, Finn AW, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E et al. Pathology of drug-eluting stents in humans. Delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Card* 2006; 48: 193-202
4. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JP et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1353-63
5. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT for the CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-20
6. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3rd et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 2006; 113: e166-286
7. King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation* 2008; 117: 261-95
8. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; 297: 159-68
9. Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, Ohlmann P, Rha SW, Clavijo LC et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006; 113: 1108-13
10. Lee CH, Lim J, Low A, Tan HC, Lim YT. Late angiographic stent thrombosis of polymer-based paclitaxel eluting stent. *Heart* 2006; 92: 551-3